

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 11029479 A

(43) Date of publication of application: 02 . 02 . 99

(51) Int. Cl

A61K 31/47

A61K 31/47

A61K 31/47

// C07D215/22

C07D215/60

(21) Application number: 10132784

(22) Date of filing: 15 . 05 . 98

(30) Priority: 16 . 05 . 97 JP 09127462

(71) Applicant: YAMANOUCHI PHARMACEUT CO
LTD PT KALBE PHARMA(72) Inventor: WATANABE MASATO
TANAKA KOICHI
KOMIYA MASAYUKI
RATONA MURUNI
RANTIATOMOJO

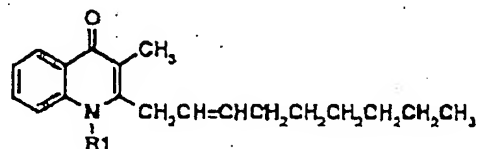
(54) ANTI-HELICOBACTER PYLORI AGENT

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine capable of treating and preventing various diseases caused by infection with *Helicobacter pylori* by including a quinolone derivative as an active ingredient.

SOLUTION: This medicine contains a 2-(2-nonyl)-3-methyl-4(1H)-quinolone derivative of the formula (R1 is H or OH) or a salt thereof as an active ingredient. The compound has a cis isomer, a trans isomer or a tautomeric isomer because having a double bond. The daily dose thereof is 0.1-500 mg/adult in the case of an oral administration, and 0.01-100 mg/adult in the case of parenteral administration and administered by dividing into one or several times. The medicine is effective for prevention (including relapse prevention) and treatment of peptic ulcer (e.g. gastric and duodenal ulcer), inflammation (e.g. acute or chronic gastritis and duodenitis), disease of the upper part of digestive tract such as gastric cancer, MALT(mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma, chronic cardiac disease, etc.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-29479

(43) 公開日 平成11年(1999) 2月2日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/47	ADZ	A 6 1 K 31/47	ADZ
	ACL		ACL
	ADU		ADU
// C 0 7 D 215/22		C 0 7 D 215/22	
215/60		215/60	
		審査請求 未請求 請求項の数4 OL (全 6 頁)	

(21) 出願番号	特願平10-132784	(71) 出願人	000006677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(22) 出願日	平成10年(1998) 5月15日	(71) 出願人	591245255 ビー ティー カルベ ファルマ インドネシア 13210 ジャカルタ ティ ムール ジャラン ジェンドラ アーマド ヤニ (プロ マス) (番地なし)
(31) 優先権主張番号	特願平9-127462	(72) 発明者	渡邊 正人 東京都板橋区小豆沢1-1-8 山之内製 薬株式会社内
(32) 優先日	平9 (1997) 5月16日	(74) 代理人	弁理士 長井 省三 (外2名)
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

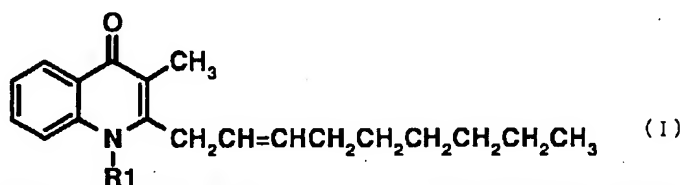
(54) 【発明の名称】 抗ヘリコバクター・ピロリ剤

(57) 【要約】

【解決手段】 下記一般式 (I)

【課題】 抗ヘリコバクター・ピロリ剤の提供。

【化1】

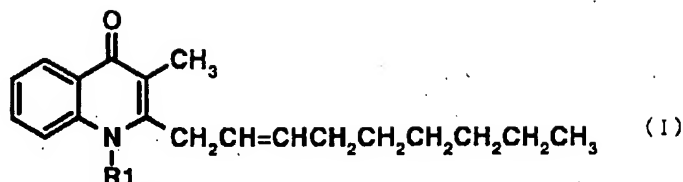


(式中の記号 R 1 は、水素原子又は水酸基を意味する。) で示される 2- (2-ノネニル) -3-メチル-4 (1 H) -キノロン誘導体またはその製薬学的に許容

される塩を有効成分とする抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式 (I)

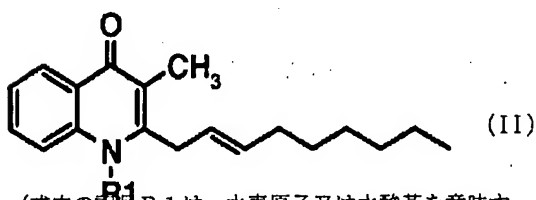


(式中の記号 R 1 は、水素原子又は水酸基を意味する。) で示される 2-(2-ノネニル)-3-メチル-4(1H)-キノロン誘導体またはその製薬学的に許容される塩を有効成分とする抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【請求項2】 R 1 が水酸基である請求項1記載の抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【請求項3】 下記一般式 (II)

【化2】



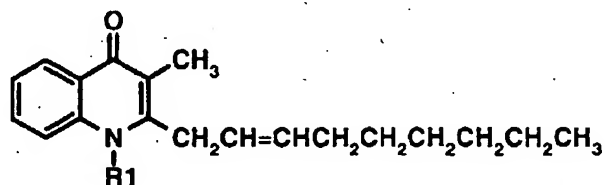
(式中の記号 R 1 は、水素原子又は水酸基を意味する。) で示される 2-(2-trans-ノネニル)-3-メチル-4(1H)-キノロン誘導体またはその製薬学的に許容される塩を有効成分とする抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【請求項4】 R 1 が水酸基である請求項3記載の抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、医薬殊にヘリコバクター・ピロリ感染が起因する種々の疾患の治療及び予防に有用な抗ヘリコバクター・ピロリ剤に関する。



【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、優れた抗ヘリコバクター・ピロリ剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記 YL-02729S 物質について鋭意検討した結果、優れた

【化1】

【0002】

【従来の技術】 ヘリコバクター・ピロリ (Helicobacter pylori) は、1983年に発見された病原性細菌であり、消化性潰瘍 (例えば胃潰瘍又は十二指腸潰瘍等)、炎症 (例えば胃炎等)、胃ガン等の消化管上部の疾患、MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ種もしくは慢性心疾患の背景病原因子と言われている。現在、ヘリコバクター・ピロリ感染症の治療に関する研究は活発になされており、該治療法としては、除菌を目的としたもの、再発防止を目的としたもの等下記のように多数報告されている。例えば、ビスマス、抗生物質、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) 又は抗潰瘍剤等の単剤投与もしくは前記薬物等を組み合わせた多剤併用法 (2剤併用、3剤併用) が挙げられる (内科、特集、78巻1号 (1996)、南江堂)。しかしながら、上記治療法は、例えば投与回数の頻度の多さ、常用量以上の大量投与を要する場合があること、薬物投与による下痢・便秘等の発症、耐性菌の発生等まだまだ解決しなければならない点が多い。また、本発明に関連する抗ヘリコバクター・ピロリ剤として有用な物質は特開平7-189号に YL-02729S 物質として開示され、その用途は特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する抗菌作用である。当該特許出願には、YL-02729S 物質がヘリコバクター・ピロリ菌に対する抗菌活性については何ら示唆も報告もない。

【0003】

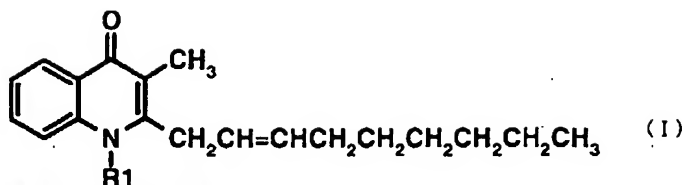
【化3】

抗ヘリコバクター・ピロリ活性を有することを、さらに当該物質が、選択性が高く、他の細菌に影響を与えないことをも見いだした。以下に、本発明を詳述する。本発明は、

1) 下記式 (I)

【0006】

【化4】

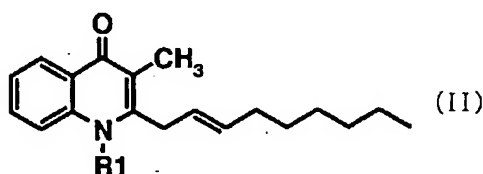


(式中の記号 R 1 は、水素原子又は水酸基を意味する。) で示される 2-(2-ノネニル)-3-メチル-4(1H)-キノロン誘導体またはその製薬学的に許容される塩を有効成分とする抗ヘリコバクター・ピロリ剤であり、好ましくは R 1 が水酸基である (1) 記載の抗ヘリコバクター・ピロリ剤、更に好ましくは

2) 下記一般式 (I I)

【0007】

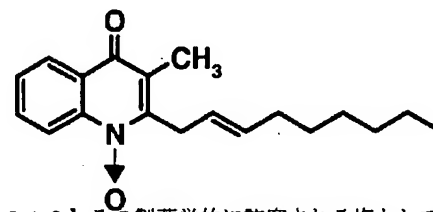
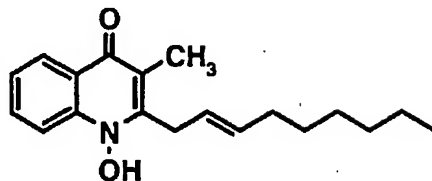
【化5】



【0008】(式中の記号 R 1 は、水素原子又は水酸基を意味する。) で示される 2-(2-trans-ノネニル)-3-メチル-4(1H)-キノロン誘導体またはその製薬学的に許容される塩を有効成分とする抗ヘリコバクター・ピロリ剤であり、最適には R 1 が水酸基である 2) 記載の抗ヘリコバクター・ピロリ剤である。また、本発明は式 (I) の物質からなる組成物のヘリコバクター・ピロリ感染の予防または治療の為の使用、また式 (I) の物質と他の薬剤、好ましくは抗生物質、酸に関連した薬剤、H 2 ブロッカーとの同時又は時間をおいた投与方法、ヘリコバクター・ピロリ感染に起因する疾患の再発防止のための使用も包含する。さらに常法の手段で得られる式 (I) の物質のプロドラッグ体も本発明に包含される。本発明抗ヘリコバクター・ピロリ剤の有効成分 (I) は、二重結合を有するので cis 体, trans 体が、又、互変異性体が存在する。互変異性体の存在は特開平 7-189 号で下記の如く開示されている。

【0009】

【化6】



【0010】その製薬学的に許容される塩としては、無機酸若しくは有機酸との酸付加塩との塩であり、製薬学的に許容しうる塩が好ましい。これらの塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸若しくはリン酸等の鉱酸、又は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸若しくはエタンスルホン酸等の有機酸、又はアスパラギン酸若しくはグルタミン酸などの酸性アミノ酸との酸付加塩等を挙げることができる。また、本発明有効成分の水和物、または各種溶媒和物等が含まれる。更に、該有効成分は、結晶多形を有する場合もあり、それらの結晶形をすべて包含するものである。

【0011】本発明抗ヘリコバクター・ピロリ剤の有効成分の代表的な製造は、特開平 7-189 号公報に開示された製造法が挙げられる。当該有効成分を発酵法で得られる方法は、アルスロバクター属 (Arthrobacter) に属する細菌、例えば生命工学工業技術研究所に国際寄託された寄託番号 FERM BP-6326 号のアルスロバクター エスピー (Arthrobacter sp.) YL-02729S 株を使用し、該株を培養し、該培養物から常法に従って単離精製する方法が好ましい。

【0012】以下に本発明抗ヘリコバクター・ピロリ剤の製剤化法、投与方法を詳述する。式 (I) で示される物質やその製薬学的に許容される塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。本発明のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等

を考慮して適宜決定される。

【0013】通常成人1日当り経口で0.1～500mg、非経口で0.01～100mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。なお、本発明の抗ヘリコバクター・ピロリ剤は、他の薬物、例えば後述の抗菌剤等とを組み合わせ、同時にあるいは時間をおいて併用することもできる。本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化剤又は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0014】経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名。ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0015】本発明化合物の溶解性が低い場合には、可溶化処理を施してもよい。可溶化処理としては、医薬製剤に適用できる公知の方法、例えば界面活性剤（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソル

ビタン高級脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、ショ糖脂肪酸エステル類等）を添加する方法、薬物と可溶化剤例えば高分子（ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリエチレングリコール（PEG）等の水溶性高分子、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸共重合体（オイドラギットL、S、商品名；ローム・アンド・ハース社製）等の腸溶性高分子）との固体分散体を形成する方法が挙げられる。更に必要により、可溶性の塩にする方法や、例えば α -サイクロデキストリン、 β -サイクロデキストリン、 γ -サイクロデキストリン、ヒドロキシプロピル β -サイクロデキストリン等のヒドロシアルキル化シクロデキストリン、メチル化シクロデキストリン又はジメチル β -サイクロデキストリン等のサイクロデキストリン類若しくはデキストリン類等を用いて包接化合物を形成させる方法等も採用されうる。可溶化の手段は、目的とする薬物に応じて適宜変更できる〔「最近の製剤技術とその応用」、内海勇ら、医薬ジャーナル157-159（1983）及び「薬学モノグラフNo. 1、生物学的利用能」、永井恒司ら、ソフトサイエンス社、78-82（1988）〕。このうち、好ましくは、薬物と可溶化剤との固体分散体を形成させ溶解性を改善する方法が採用される（特開昭56-49314号、FR2460667号）。

【0016】本発明によれば前記活性化合物を単独ばかりでなく、他の抗菌剤等と組み合わせて（好ましくは1～3種）使用することができる。投与形態は前述したように、本発明抗ヘリコバクター・ピロリ剤と同時に、あるいは時間をおいて併用することができる。このような他の抗菌剤とは、例えば、ニトロイミダゾール抗生物質（例えばチニダゾール及びメトロニダゾール）、テトラサイクリン系薬剤（例えばテトラサイクリン、ミノサイクリン、又はドキシサイクリン等）、ペニシリン系薬剤（例えばアモキシシリン、アンピシリン、タランピシリン、バカンピシリン、レナンピシリン、メズロシリン、スルタミシリン等）、セファロsporin系薬剤（例えば、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシリン、セフボドキシムプロキセチル、セフィキシム、セフジニル、セフチブテン、セフトリアムヘクセチル、セフトラメットピボキシル、又はセフトキシムアクセチル等）、ベネム系薬剤（例えば、フロベネム、又はリチベネムアコキシル等）、マクロライド系薬剤（例えば、エリスロマイシン、オレアンドマイシン、ジョサマイシン、ミデカマイシン、ロキタマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、又はアジスロマイシン等）、リンコマイシン系薬剤（例えば、リンコマイシン、又はクリンダマイシン等）、アミノグリコシド系薬

剤（例えば、パロマイシン等）、キノロン系薬剤（例えば、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、エノキサシン、シプロフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、フレロキサシン、スパフロキサシン、テマフロキサシン、ナジフォキサシン、グレバフロキサシン、又はバズフォキサシン等）並びにニトロフラントインを挙げることができる。また、酸に関連した疾患の治療に用いられる医薬化合物（例えば、酸ポンプ阻害剤（オメプラゾール又はランソプラゾール等））、H₂アンタゴニスト（例えば、ラニチジン、シメチジン又はファモチジン等）又はヘリコバクター・ピロリの胃粘膜定着阻止作用を有する胃粘膜保護剤と前記活性化化合物との組み合わせも、本発明の範囲内に含まれる。

【0017】

【発明の実施の形態】

【実施例】以下、本発明をさらに詳しく説明する。もちろんこれらの例に限定されるものではない。

【0018】実施例1

本発明物質のin vitro試験は以下の方法により行われた。

抗菌活性の測定

（1）抗菌物質含有寒天平板の作製

評価する物質を100%ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し、2倍系列希釈した。本希釈液を滅菌丸シャーレに入れ、そこに滅菌後50℃に保温しておいた10mlのブルセラ寒天培地（0.1%β-サイクロデキストリン）を加え、混和後、固めた。DMSOの最終濃度は1%以下となる。

（2）接種材料の調製と結果判定

ブルセラ寒天培地（5%仔牛血清含有）を用いてマルチガスインキュベーター（N₂:80%, CO₂:15%, O₂:5%）で37℃にて3日間培養したヘリコバクター・ピロリ菌、例えばヘリコバクター・ピロリATCC 43504を、濁度により約10⁸個/1mlになるようにブルセラブロスをを用いて調製した。本菌液を、同様にブルセラブロスをを用いて100倍希釈した液を、薬剤を含有する寒天培地に、ミクロプランターを用いて約5μlを寒天表面に接種した。接種した寒天平板を、上記マルチガスインキュベーターに37℃で3日間（72時間）培養する。培養を終了した寒天平板を観察し、増殖の観察されない最小薬剤濃度をMICとした。その結果、本発明抗ヘリコバクター・ピロリ剤のMICは0.025μg/mlであった。

【0019】実施例2

前記物質のin vitro試験は以下の方法により行われた。

抗菌活性の測定

抗菌物質含有寒天平板の作製

評価する物質を100%ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し、2倍系列希釈した。本希釈液を滅菌丸シ

ャーレに入れ、そこに滅菌後50℃に保温しておいた10mlのブルセラ寒天培地（0.1%β-サイクロデキストリン）に加え、混和後、固めた。DMSOの最終濃度は1%以下となる。

接種材料の調製と結果判定

ブルセラ寒天培地（5%仔牛血清含有）を用いてマルチガスインキュベーター（N₂:80%, CO₂:15%, O₂:5%）で37℃にて3日間培養したヘリコバクター・ピロリ菌、例えばヘリコバクター・ピロリATCC 43504を、濁度により約10⁸個/1mlになるようにブルセラブロスをを用いて調製した。本菌液を、同様にブルセラブロスをを用いて100倍希釈した液を、薬剤を含有する寒天培地に、ミクロプランターを用いて約5μlを寒天表面に接種した。接種した寒天平板を、上記マルチガスインキュベーターに37℃で3日間（72時間）培養する。培養を終了した寒天平板を観察し、増殖の観察されない最小薬剤濃度をMICとした。その結果、1-ヒドロキシ-2-（2-trans-ノネニル）-3-メチル-4（1H）-キノロンのMICは0.025μg/mlであった。

【0020】実施例3

通性嫌気性菌、好気性菌に対するin vitro試験は以下の方法により行われた。

抗菌物質含有寒天平板の作製

評価する物質を100%ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し、2倍系列希釈した。本希釈液を滅菌丸シャーレに入れ、そこに滅菌後50℃に保温しておいた10mlのミューラーヒントン寒天培地に加え、混和後、固めた。DMSOの最終濃度は1%以下となる。

接種材料の調製と結果判定

ミューラーヒントンプロスをを用いて、37℃に設定したフラン器で終夜培養した菌液を、ミューラーヒントンプロスをを用いて約10⁶個/1mlになるように希釈調製した。本菌液を、薬剤を含有する寒天培地に、ミクロプランターを用いて約5μlを寒天表面に接種した。接種した寒天平板を、37℃のフラン器で18時間培養した。培養を終了した寒天平板を観察し、増殖の観察されない最小薬剤濃度をMICとした。

【0021】結果

1-ヒドロキシ-2-（2-trans-ノネニル）-3-メチル-4（1H）-キノロンは、スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）FDA209P、エシェリシア・コリ（*Escherichia coli*）O-1、シュードモナス・エルギノザ（*Pseudomonas aeruginosa*）NCTC10490のような代表的通性嫌気性菌、好気性菌に対するMICが12.5μg/ml以上の値を示した。

【0022】実施例4

嫌気性菌に対するin vitro試験は以下の方法により行わ

れた。

抗菌物質含有寒天平板の作製

評価する物質を100%ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、2倍系列希釈した。本希釈液を滅菌丸シヤレに入れ、そこに滅菌後50℃に保温しておいた10mlのGAM寒天培地に加え、混和後、固めた。DMSOの最終濃度は1%以下となる。

接種材料の調製と結果判定

GAMブイオンを用いて、N₂80%;CO₂10%;H₂10%の混合ガスでガス置換した嫌気性菌培養装置を用いて37℃にて終夜培養した菌液を、同じGAMブイオンを用いて約10⁶個/mlになるように調製した。本菌液を、薬剤を含有する寒天培地に、マイクロプランターを用いて約5μlを寒天表面に接種した。接種した寒天平板を、上記の37℃に設定してある嫌気性菌培養装置で18時間培養した。培養を終了した寒天平板を観察し、増殖の観察されない最小薬剤濃度をMICとした。

【0023】結果

1-ヒドロキシ-2-(2-trans-ノネニル)-3-メチル-4(1H)-キノロンは、ビフィドバクテリウム ビフィダム(*Bifidobacterium bifidum*) CAYA21-1、ペプトストレプトコッカス プロダクタス(*Peptostreptococcus productus*) CAYA12-2、バクテロイデス フラジリス(*Bacteroides fragilis*) GA15562のような偏性嫌気性菌に対するMICは25μg/mlより大きな値を示した。

【0024】実施例5

ヘリコバクター ピロリに対するin vivo抗菌活性測定は以下の方法により行われた。

in vivo抗菌活性

感染実験は、安定した感染が報告されているスナネズミをもちいて実施した(J. Gastroenterology 31: suppl IX, 24-28, 1996)。終夜絶食させたスナネズミ(Mongolian gerbils, (MGS/Sea), male, 4-week-old)に、5%子牛血清を添加したブルセラブロスで終夜培養した*Helicobacter pylori* ATCC43504株の菌液を、ゾンデを用いて胃内に接種した。約感染1週間後から治療を開始し、評価する薬剤を常法に従って溶媒に溶解させ10mg/kg、1mg/kg又は0.1ml/kgの量を経口投与にて1日2回、3日間投与した。投与終了翌日に胃を摘出、破砕した。胃ホモジネート液を10倍系列希釈し、改変スクロー培地に接種し、微好氣的条件あるいは10%CO₂条件で37℃、6~7日間培養した。生育してきた菌数から胃内菌数を算出した。この結果、1-ヒドロキシ-2-(2-trans-ノネニル)-3-メチル-4(1H)-キノロンが胃内生菌数を減少させることが確認された。

【0025】

【発明の効果】本発明は、ヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を示し、ヒトにおけるヘリコバクター・ピロリ及び動物における関連するヘリコバクター属に属する細菌感染の治療に有効である。また、本発明抗ヘリコバクター・ピロリ剤は、消化性潰瘍(例えば胃及び十二指腸潰瘍)、炎症(急性または慢性の胃炎もしくは十二指腸炎)、胃癌等の消化管上部の疾患、MALT(mucosa-associated lymphoid tissue)リンパ種もしくは慢性心疾患等の予防(再発防止も含む)、治療に有効である。

フロントページの続き

(72)発明者 田中 幸一
東京都板橋区小豆沢1-1-8 山之内製
薬株式会社内
(72)発明者 小宮 正行
東京都板橋区小豆沢1-1-8 山之内製
薬株式会社内

(72)発明者 ラトナ ムルニ ランティアトモジョ
インドネシア ジャカルタ 11510 アー
ルティー008 アールヴィー 009 コンブ
レックス グリーンヴィル ブロックオー
ナンバー 12